

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

SÍNDROME DE MARFAN: RISCO DE ALTERAÇÕES VASCULARES

Giselle Narbaiza de la Cruz

M

2019



| | |
|-------------------------------|---|
| Tipo de trabalho | Revisão Bibliográfica |
| Título | Síndrome de Marfan: risco de alterações vasculares |
| Autor | Giselle Narbaiza De la Cruz |
| Email de contacto | gnarbaizac19@gmail.com |
| Orientador | Doutora Ivone Fernandes Santos da Silva |
| Identificação do Curso | Mestrado Integrado em Medicina |
| Instituição | Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto |

Junho 2019

O Aluno

Giselle Narbaiza

(Giselle Narbaiza De la Cruz)

O Orientador

Ivone Fernandes Santos Silva

(Ivone Ferriandes Santos da Silva)

Junho 2019

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, queria agradecer a minha tutora, a Dra. Ivone Fernandes Santos da Silva quem com a sua experiência, conhecimento, motivação e amizade tornou possível a realização deste trabalho.

Obrigada aos meus irmãos, pai, namorado e amigos pelo carinho e confiança de sempre.

Por último, um especial e infinito agradecimento aos meus avós, os quais mesmo desde longe constituíram um apoio importante ao longo deste grande percurso.

RESUMO

Introdução

A Síndrome de Marfan (SM) é uma doença do tecido conjuntivo, de hereditariedade autossômica dominante, causada por uma mutação no gene que codifica a fibrilina-1 (FBN1) no cromossoma 15. Afeta de igual maneira ambos dos sexos e 75% dos casos dos pacientes que apresentam um fenótipo clássico de SM têm antecedentes familiares desta doença. Está ainda associada à morte prematura em pacientes não tratados. Esta doença constitui a causa mais comum de aneurisma da aorta ascendente.

Objetivo

O objetivo desta revisão bibliográfica é atualizar e recolher informação relativa às alterações vasculares na SM. Pretende-se assim consolidar e descrever os avanços mais prementes que têm sido efetuados nesta área, bem como delinear possíveis linhas futuras de investigação.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa com definição de baliza temporal de 10 anos (janeiro 2009-janeiro 2019) na *Medline* com o motor de busca *Pubmed*. Só foram considerados artigos originais ou *case reports*. As palavras chaves usadas foram a combinação dos *termos marfan syndrome, vascular disease e risk assessment*.

Resultados

Na SM, conhecer a sua fisiopatologia e genética é de extrema importância para os profissionais de saúde já que pode auxiliar no diagnóstico e diferenciar esta entidade de outras patologias que apresentam características semelhantes. Em 2010 foi feita uma atualização à já existente nosologia de *Ghent* e que coloca um maior peso nas manifestações cardiovasculares como a dilatação /dissecção da raiz da aorta e ectopia *lentis*.

Relativamente ao tratamento farmacológico, os beta-bloqueadores são considerados a terapêutica padrão nos doentes com SM. Nos últimos anos têm surgido estudos avaliando a eficácia e segurança de outros fármacos em particular o losartan.

Na dissecção tipo A, a cirurgia de *Bentall e De Bono* é o *gold-standard* nestes doentes, mas pela necessidade de anticoagulação vitalícia foram desenvolvidas as técnicas preservadoras da válvula aórtica. Estas últimas são suscetíveis de reintervenções pelo que surgiu uma nova técnica inovadora, a PEARS.

Na dissecação tipo B a cirurgia convencional é a técnica padrão, mas está associada a altas taxas de mortalidade e sequelas neurológicas, pelo que as técnicas endovasculares com endopróteses são uma opção cada vez mais utilizada.

O aconselhamento genético em mulheres com SM em idade reprodutiva, assim como o seu seguimento apertado tem sido uma mais valia nesta população, evitando altas taxas de mortalidades maternas e fetais.

Conclusão

A SM apresenta como principal fator de risco para mortalidade a dissecação da raiz da aorta. Esta doença pode levar à morte prematura indivíduos não tratados. Por isso, uma das linhas a desenvolver em prol dos doentes será a área farmacológica já que existem muitos estudos com amostras reduzidas, os quais não permitem tirar conclusões estatisticamente significativas. A evolução das técnicas endovasculares tem permitido melhores resultados na sobrevivência destes doentes.

Palavras Chave: Síndrome de Marfan, Doença Vascular e Avaliação de risco

ABSTRACT

Introduction

Marfan syndrome (MS) is a connective tissue disease of autosomal dominant inheritance caused by a mutation in the gene that encodes fibrillin-1 (FBN1) on chromosome 15. It affects both sexes and 75% of cases of patients with a classic MS phenotype have a family history of this disease. It is also associated with premature death in untreated patients. This disease is the most common cause of ascending aortic aneurysm.

Objectives

The purpose of this literature review is to update and collect information regarding vascular changes in MS. The aim is to consolidate and describe the most important advances that have been made in this area, as well as to outline possible future lines of research.

Methods

A 10-year temporal beacon definition (January 2009-January 2019) was conducted in *Medline* with the *Pubmed* search engine. Only original articles or case reports were considered. The key words used were the combination of the terms marfan syndrome, vascular disease and risk assessment.

Results

In SM, knowing its pathophysiology and genetics is extremely important for health professionals since it can aid in diagnosis and differentiate this entity from other pathologies that have similar characteristics. In 2010 an update was made to the existing *Ghent* nosology, which places greater weight on cardiovascular manifestations such as dilation / dissection of the aortic root and ectopia *lentis*.

Regarding pharmacological treatment, beta-blockers are considered the standard therapy in patients with MS. In recent years there have been studies evaluating the efficacy and safety of other drugs in particular losartan.

In type A dissection, *Bentall and De Bono* surgery is gold standard in these patients, but because of the need for lifelong anticoagulation, the aortic valve preservation techniques have been developed. The latter are susceptible to reinterventions, so a new innovative technique, PEARS, has emerged.

In type B dissection, conventional surgery is the standard technique, but it is associated with high mortality rates and neurological sequelae, so endovascular techniques with endoprostheses are an increasingly used option.

Genetic counseling in women with MS at reproductive age, as well as their close follow-up has been a plus in this population, avoiding high rates of maternal and fetal mortalities.

Conclusion

MS presents the main risk factor for mortality in aortic root dissection. This disease can lead to premature death in untreated individuals. Therefore, one of the lines to be developed in favor of patients will be the pharmacological area since there are many studies with small samples, which do not allow to draw statistically significant conclusions. The evolution of the endovascular techniques has allowed better results in the survival of these patients.

Keywords: Vascular Disease; Marfan Syndrome; Risk Assessment

LISTA DE ABREVIATURAS

SM-Síndrome de Marfan

LDS-Loeys-Dietz

PEARS-Apoio externo personalizado da raiz aórtica

IMC-Índice de Massa Corporal

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1.INTRODUÇÃO | 1 |
| 2.Objetivos | 1 |
| 3. Métodos | 1 |
| 4. Resultados..... | 1 |
| 5. DESENVOLVIMENTO | 2 |
| 5.1 Patofisiologia e Genética..... | 2 |
| 5.2 Manifestações clínicas | 3 |
| 5.3 Diagnóstico..... | 4 |
| 5.4 Tratamento Farmacológico..... | 6 |
| 5.5 Tratamento Cirúrgico | 7 |
| 5.6 Profilaxia para Endocardite | 10 |
| 5.7 Contraindicações nos doentes com Síndrome de Marfan | 10 |
| 5.8 Gravidez na Síndrome de Marfan | 10 |
| 6. PROGNÓSTICO..... | 12 |
| 7. CONCLUSÃO | 13 |
| ANEXOS | 14 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 17 |

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Pontuação dos recursos sistémicos consoante a atual revisão da nosologia de *Ghent* de 2010

Tabela II: Estudos comparativos dos efeitos benéficos do losartan e do atenolol nos doentes com Síndrome de Marfan

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma dos artigos incluídos na revisão bibliográfica (PRISMA Flow Diagram Generator)

1. INTRODUÇÃO:

A Síndrome de Marfan (SM) é uma doença genética de transmissão autossômica dominante de penetrância completa ⁽¹⁾ e que afeta o tecido conjuntivo. Esta patologia foi descrita, pela primeira vez, pelo pediatra francês *Antoine Bernard-Jean Marfan*, na reunião anual da Sociedade Médica de Paris, em 1896, na qual descreveu uma criança de 5 anos, com extremidades longas e diversas anomalias musculoesqueléticas ⁽²⁾.

A taxa de prevalência é de 1 para 5000 indivíduos em todo o mundo, mas está provavelmente subestimada pelo facto da maioria das manifestações clínicas relevantes nesta patologia se manifestarem tardiamente, ou serem comuns a outras patologias. É considerada uma doença rara, afetando de igual forma ambos os géneros e sem preferência de etnia ou classe social⁽³⁾.

2. Objetivos:

Esta revisão de literatura tem como objetivo primário fazer uma revisão do conhecimento com base na melhor evidência científica relativamente aos riscos cardiovasculares na SM e secundariamente uma enfase na terapêutica médica e cirúrgica.

3. Métodos:

Foi realizada uma pesquisa com definição de baliza temporal de 10 anos (janeiro 2009-janeiro 2019) na *Medline* com o motor de busca *Pubmed*. Só foram considerados artigos originais ou *case reports*. As palavras chaves usadas foram a combinação dos termos *marfan syndrome*, *vascular disease* e *risk assessment*. Para esta pesquisa apenas foram considerados artigos em língua inglesa.

4. Resultados:

Foram consultadas um total de 329 referências. Todos os *abstracts* foram analisados. Foram excluídas todas as referências que não estivessem relacionadas com o tema ou aquelas cuja língua não fosse a inglesa. Deste modo, selecionaram-se 38 artigos originais e *case reports* que foram utilizados para a elaboração desta dissertação. O fluxograma dos artigos incluídos nesta revisão bibliográfica encontra-se representado na figura 1.

5.DESENVOLVIMENTO

5.1. Patofisiologia e Genética

A SM é uma doença autossômica dominante caracterizada por uma alta penetrância (ou seja, quase todos os indivíduos com a mutação vão desenvolver a doença) e uma elevada heterogeneidade de fenótipos. É uma doença multissistêmica que está relacionada com mutações que ocorrem no gene da FBN1, localizada no cromossoma 15 (15q21) e que codifica a fibrilina-1⁽⁴⁾.

A fibrilina-1 é uma glicoproteína essencial na formação de microfibrilas e fibras elásticas na matriz extracelular⁽¹⁾ e estão presentes em múltiplos sistemas de órgãos, resultando assim num distúrbio sistêmico com atingimento do tecido conjuntivo⁽⁵⁾. A fibrilina-1 vai atuar também como um importante regulador do TGF- β , resultando numa ativação excessiva do mesmo⁽⁶⁾. Sabe-se que a desregulação do TGF- β está implicada em doenças humanas, nomeadamente vasculopatias hereditárias⁽⁷⁾.

Até à data encontram-se identificadas 1847 mutações diferentes no Banco de Dados de SM e as mesmas têm sido consideradas como centrais para as características fenotípicas presentes nestes doentes⁽⁴⁾, mas mesmo assim não são consideradas patognomónicas da mesma. É importante salientar que 25% dos casos de SM são devido a mutações de novo, as quais são difíceis de identificar⁽⁸⁾.

Existem relatos que demonstram que certas mutações nos exões 24-32 podem estar relacionadas com fenótipos de doença muito mais agressivos como por exemplo a SM neonatal que apresenta um prognóstico fatal⁽⁶⁾.

A mutação do gene FBN1 é responsável pela rotura das fibras elásticas dos vasos de médio e grande calibre, predispondo assim os pacientes para a formação de aneurismas da aorta e à dissecção aórtica, sendo estas as principais causas de morbilidade-mortalidade em pacientes com SM⁽⁶⁾.

Foram encontrados dois possíveis mecanismos fisiopatológicos para explicar esta fraqueza da parede aórtica. O primeiro consiste em anomalias encontradas na fibrilina-1, que é o responsável pelas microfibrilas encontradas na matriz extracelular serem estruturalmente anormais. O segundo mecanismo vai estar relacionado com a produção deficiente de fibrilina-1, o que pode justificar o enfraquecimento do tecido conjuntivo. Isto pode explicar algumas manifestações clínicas relacionadas com esta patologia como a luxação do cristalino, ectasia dural ou hiperflexibilidade articular. No entanto, esta teoria não explica outras alterações

clínicas como o crescimento desproporcional dos ossos longos ou as alterações ou as degenerações mixomatosas na válvula mitral ⁽³⁾. Sabe-se que a excessiva sinalização do TGF- β também pode estar relacionado com a formação de aneurismas aórticos, a situação clínica mais temida nesta patologia⁽²⁾.

Por isso, podemos concluir que as manifestações clínicas mais relevantes na SM vão estar associadas a anomalias gerais na homeostasia da parede extracelular e não só ao mau funcionamento de um elemento constituinte da mesma⁽³⁾.

5.2. Manifestações Clínicas

Esta patologia tem um efeito sistémico pleiotrópico, atingindo o sistema ocular, respiratório, cardiovascular, musculoesquelético, pele e neurológico ⁽⁴⁾. As manifestações musculoesqueléticas encontram-se na vanguarda da expressão clínica nestes doentes^(9,10) sendo as mais características: a estatura elevada com extremidades longas e desproporcionais quando comparadas com o tronco, escoliose, deformidades da caixa torácica (*pectus excavatum* e *carinatum*), palato arqueado com sobreposição dentária e hiperflexibilidade articular. No âmbito das manifestações oculares destacam-se a miopia, a ectopia *lentis*, o descolamento da retina, o glaucoma e a catarata⁽¹⁰⁾.

Por outro lado, as manifestações cardiovasculares são de longe as mais preocupantes e fatais nestes doentes. São também importantes na medida em que vão determinar em grande parte o prognóstico dos pacientes. Entre as mais frequentes encontram-se o aneurisma e a disseção aórtica ⁽¹¹⁾, as quais são a principal fonte de morbilidade-mortalidade; as valvulopatias, como o prolapso da válvula mitral e subsequente regurgitação mitral e a insuficiência valvular aórtica ⁽¹²⁾ ⁽¹⁰⁾. Como não existe um único sinal patognomónico, o seu diagnóstico continua a ser um desafio para a medicina moderna. ⁽¹⁾

A dilatação aórtica ocorre mais frequentemente nos Seios de Valsava, mas pode aparecer em qualquer segmento da aorta. Nos adultos com SM, o aumento do diâmetro aórtico está presente em cerca de 60-80% dos casos ⁽⁶⁾. A dilatação típica da raiz aórtica pode ser explicada pelo facto de ser nesta zona onde se encontra um maior número de fibras elásticas. Esta pode surgir em qualquer idade num indivíduo com SM, e no pior dos casos pode ser identificada via intrauterina⁽⁶⁾.

O envolvimento das válvulas auriculoventriculares é comum, onde o prolapso da válvula mitral apresenta uma prevalência que varia de 50-80% em doentes com esta patologia quando

comparado com só 2% da população geral ⁽¹³⁾. Na SM existe maior atingimento dos dois folhetos ou do folheto anterior da válvula mitral. Estes são ainda muito mais espessos, finos e longos. A regurgitação mitral pode ser uma consequência deste prolapso e nas formas mais graves pode levar a insuficiência cardíaca congestiva e a hipertensão pulmonar grave⁽¹⁰⁾.

A regurgitação aórtica vai ser um achado tardio já que vai estar relacionada com o nível de dilatação da aorta e normalmente os folhetos da válvula não são afetados. Atenção especial deve ser dada a esta alteração dado que se pode complicar com uma disseção aórtica proximal ⁽¹⁰⁾.

A maioria destes pacientes vão desenvolver as características clínicas ao longo dos anos. Porém, é fundamental conhecer as manifestações clínicas mais frequentes em idade pediátrica para fazer o diagnóstico, e conseguir fazer o tratamento e seguimento adequado. Entre as características clínicas de alerta encontra-se um palato superior arqueado em 82% dos casos, aracnodactilia 71% e pé plano em 59% dos doentes. Deve ainda referir-se que nos adolescentes, a morte súbita pode ser mais frequente do que na população geral, e atendendo a que estes pacientes exibem fenótipos muito desejáveis no âmbito desportivo como estatura elevada e extremidades longas. No entanto as patologias cardíacas são muito difíceis de identificar neste grupo. ⁽²⁾

5.3. Diagnóstico

A primeira nosologia para o diagnóstico clínico do SM data de 1988, denominando-se de nosologia de Berlim ⁽⁴⁾. Os critérios que constituem esta nosologia têm como objetivo fundamental facilitar a comunicação entre os profissionais de saúde e os doentes. Em 1996 e com a identificação do FBN1 como gene causal da SM, estes critérios foram renovados especialmente como consequência do sobrediagnóstico com a nosologia anterior. Surge assim a nosologia de *Ghent*.⁽²⁾

Em 2010 é feita uma revisão à nosologia de *Ghent*, sendo esta a que é atualmente mais utilizada clinicamente⁽¹⁰⁾.

Assim, o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos definidos, que colocam um maior peso nas manifestações cardiovasculares e nas quais a dilatação/disseção da raiz da aorta e a ectopia *lentis* são as principais características clínicas⁽²⁾. O diagnóstico também vai depender da presença ou ausência de história familiar, já que está estabelecido que em 75% dos casos existe uma história familiar positiva, tendo isto um peso significativo no diagnóstico destes doentes⁽⁶⁾. Da

mesma forma, é sabido que a probabilidade de encontrar uma mutação no gene da FBN1 em pacientes com SM usando estes critérios é de 95%⁽¹⁰⁾.

Existe um novo sistema de pontuação que consiste numa lista de verificação da avaliação sistémica, onde pode ser obtido um máximo de 20 pontos, como mostra a Tabela I. Será muito importante fazer uma avaliação exaustiva nestes doentes já que existem numerosas patologias com características muito semelhantes à SM, mas com cursos clínicos e gestão muito diferentes⁽²⁾.

No caso de existir uma história familiar positiva serão precisos apenas a confirmação dos seguintes critérios:

- presença de ectopia *lentis*; uma pontuação sistémica >7 pontos na escala sistémica; um diâmetro aórtico score $z > 2$ (idade superior a 20 anos) ou score $z > 3$ (inferior aos 20 anos).

Por outro lado, quando não existe uma história familiar no doente em causa vão existir 4 combinações possíveis para conseguirmos fazer um diagnóstico inequívoco desta patologia⁽²⁾:

- 1) presença de dilatação/disseção da raiz aórtica e ectopia *lentis*;
- 2) dilatação/disseção da raiz aórtica e a presença de uma mutação do gene da FBN1 confirmada;
- 3) dilatação/disseção da raiz aórtica e uma pontuação ≥ 7 pontos nas características sistémicas;
- 4) ectopia *lentis* e a presença de uma mutação da FBN1 que seja conhecida por causar doença aórtica⁽²⁾.

O diagnóstico clínico pode ser estigmatizante para os pacientes com SM, já que vai ter implicações relevantes no quotidiano do doente, podendo dificultar as aspirações de carreira do doente, restringir oportunidades de seguros de saúde e representar uma sobrecarga psicológica tanto para o doente com SM como para com os seus familiares⁽²⁾.

Por isto tudo, a nosologia de *Ghent* veio criar fronteiras bastante claras no que diz respeito a diagnósticos diferenciais. Os fenótipo de MASS (prolapso da válvula mitral, dilatação da raiz da aorta com score $z < 2$, alterações músculo-esqueléticas e estrias cutâneas) assim como situações que se sobrepõem ao SM como: SM tipo II, *Ehlers-Danlos* e Síndrome de *Loeys-Dietz*⁽¹⁴⁾ devem ser diferenciados porque apresentam uma clínica que pode ser comum mas precisam de uma terapêutica e seguimento diferente⁽¹⁵⁾.

Tratando-se de uma entidade multissistémica é de esperar que a gestão do doente seja feita por uma equipa multidisciplinar. Na primeira avaliação é fundamental a realização de um exame físico exaustivo, um exame oftalmológico, a realização de um ecocardiograma transtorácico e testes genéticos. Depois de feito o diagnóstico o doente passa a ser visto por diversas especialidades com o objetivo de receber um seguimento adequado com vista a evitar complicações fatais⁽¹⁶⁾.

O papel do geneticista vai ser muito importante já que serão feitos testes genéticos, medições antropométricas e o aconselhamento genético que visa auxiliar os doentes, sobretudo em idades reprodutivas, da possibilidade de vir a ter um filho com SM, (filhos de um progenitor com SM apresentam 50% de risco de vir a padecer desta patologia) ⁽¹⁷⁾.

Por outro lado, os oftalmologistas deverão fazer uma avaliação anual para despiste de ectopia *lentis*, glaucoma, miopia, catarata e descolamento da retina. Também deverá ser seguido por cardiologia, realizando um ecocardiograma transtorácico 6 meses após o primeiro. Se o diâmetro da aorta for inferior a 4,5 cm e estável, será realizada um ecocardiograma anual; no caso de o diâmetro ser superior ou igual a 4,5 cm deverão ser feitas avaliações de forma mais frequente. O internista será o núcleo coordenador e central da gestão clínica dos doentes com SM. Cabe à Cirurgia Vascular uma intervenção nas complicações vasculares, graves e potencialmente fatais⁽²⁾.

5.4. Tratamento

Os beta-bloqueadores constituem o *gold-standard* da terapêutica médica na SM ⁽¹⁸⁾. Sabe-se que estes fármacos apresentam um efeito inotrópico e cronotrópico negativos, diminuindo assim o stresse da parede aórtica, e, portanto, a dilatação da mesma⁽¹⁹⁾. Aconselha-se o uso de beta-bloqueadores em todos os doentes com diagnóstico de SM, independentemente do diâmetro da aorta ⁽²⁾. O atenolol é o fármaco de escolha devido à sua longa semi-vida e pelos seus efeitos adversos reduzidos quando comparado com os outros beta-bloqueadores devido à sua cardioseletividade. Sabe-se que nem todos os doentes toleram a terapêutica com estes fármacos: aproximadamente 25 a 50% dos indivíduos apresentam efeitos adversos como letargia, insónia, tonturas⁽¹⁹⁾. O uso de outros anti-hipertensores é recomendado somente se os beta-bloqueadores não forem tolerados.

Nos últimos anos têm surgido estudos avaliando a eficácia e segurança de outros fármacos nesta patologia. O mais estudado é o losartan como mostra a tabela II, já que está associado a uma diminuição da progressão da dilatação da raiz da aorta⁽²⁰⁾.

5.5. Tratamento cirúrgico

O risco de disseção aórtica tipo A nos doentes com SM está associada a uma elevada taxa de mortalidade e está relacionada com o diâmetro da raiz da aorta e da aorta ascendente^(10, 11). Deste modo, a cirurgia profilática que visa corrigir este problema constitui de longe a medida terapêutica com maior impacto na sobrevida destes doentes. Está indicada em adultos com SM e diâmetro da aorta ascendente superior a 50mm ou com índice aórtico (diâmetro da aorta/superfície corporal) $\geq 4,25 \text{ cm} / \text{m}$ ⁽¹⁴⁾. Recentemente foi realizado um estudo onde foi demonstrado que o risco de disseção aórtica em doentes com diâmetro superior a 50 mm era 4 vezes maior.⁽²¹⁾ Quando estamos perante doentes com uma história familiar de disseção aórtica aguda, uma progressão rápida da dilatação, doentes com valvulopatias aórtica ou mitral significativa ou uma mulher com expectativas de gravidez, o diâmetro da raiz da aorta preconizado para cirurgia deve ser inferior a 45 mm.⁽¹⁴⁾

A abordagem cirúrgica padrão para os doentes com SM e disseção tipo A é a técnica de *Bentall e De Bono*. A válvula aórtica e a aorta ascendente vão ser substituídas por uma prótese tubular de Dacron na qual vai estar inserida uma válvula mecânica ou biológica. Estes vão ser anexados ao anel aórtico. A seguir, as artérias coronárias são anastomosadas à base do enxerto. Dado que em muitos casos a primeira intervenção cirúrgica destes doentes acontece em idades jovens, as válvulas mecânicas podem ser preferidas. Estas apresentam uma durabilidade muito longa e parâmetros de fluxo excelentes, mas apresentam como desvantagem a necessidade de terapêutica anticoagulante vitalícia com as implicações que a mesma acarreta. Já em indivíduos mais velhos, ou mesmo em doentes onde a terapia anticoagulante está contraindicada, uma bioprótese pode ser a opção correta. As taxas baixas de mortalidade associadas a este procedimento fazem que seja feito frequentemente de modo profilático, contudo a sua durabilidade é limitada (10-15anos)^(22, 23).

Nos pacientes com contraindicações claras para fazer anticoagulantes, as técnicas cirúrgicas preservadoras da válvula aórtica são preferidas e quando comparadas com o procedimento de *Bentall* apresentam menor taxa de mortalidade cirúrgica e menores possibilidades de

reintervenção em 5 anos. São as técnicas de remodelação da raiz da aorta ou técnica de *Yacoub* e reimplante valvular ou técnica de *David*. O primeiro procedimento consiste na substituição dos seios de valsava e da aorta ascendente por uma prótese tubular de Dacron. Por outro lado, na técnica de *David* os seios anormais são substituídos e a válvula aórtica nativa, as comissuras e o anel aórtico são suturadas no interior de uma prótese tubular de Dacron. Em ambas técnicas após fixada a prótese com sucesso à raiz da aorta a outra extremidade será fixada à aorta e as artérias coronárias são reimplantadas⁽²⁴⁾.

A técnica de remodelamento tem como vantagem a preservação do anel aórtico enquanto a técnica de reimplante é pensada para evitar dilatações aórticas futuras. Sendo assim, o primeiro procedimento vai ser funcionalmente superior, mas a técnica de reimplante é mais duradoura em doentes com SM e, portanto, é a abordagem preferida. As mortalidades associadas a estes procedimentos são baixas e semelhantes às obtidas pelo procedimento de *Bentall*. É importante realçar que as técnicas preservadoras da válvula vão ser tecnicamente mais exigentes. Todos os doentes com cirurgia da raiz da aorta vão precisar de monitorização utilizando técnicas de imagens e devem continuar a fazer terapia com beta-bloqueadores⁽²⁵⁾.

Recentemente surgiu uma nova técnica inovadora com o objetivo de evitar a terapêutica anticoagulante vitalícia do procedimento de *Bentall* e as possíveis reintervenções cirúrgicas dos procedimentos de *Yacoub* e *David*. Esta técnica consiste num apoio externo personalizado da raiz aórtica (PEARS), adaptado à anatomia do doente, de forma individual⁽²⁶⁾.

De maio de 2004 a outubro de 2009, 20 pacientes com SM foram submetidos à cirurgia de PEARS, 13 dos quais eram homens e 7 mulheres. Como critérios de inclusão estavam diâmetro da raiz aórtica de 40 a 54mm. No último relatório do acompanhamento destes doentes, os 20 encontravam-se em excelentes condições juntamente com as imagens do pós-operatório as quais mostravam uma redução geral nas dimensões da raiz da aorta. Nenhum tratamento anticoagulante foi preciso no pós-operatório e a circulação extracorpórea só foi utilizada num doente. ⁽²²⁾

O PEARS ao preservar o tamanho e a configuração da raiz aórtica o doente vai receber uma solução muito mais satisfatória para evitar a dilatação da mesma e manter o funcionamento da válvula aórtica.⁽²⁷⁾ Caso a válvula precise de ser substituída no futuro, a malha PEARS não constitui nenhuma contraindicação ⁽²⁶⁾. Por outro lado, a magnitude da cirurgia quando comparada com as outras técnicas é muito menor. Os riscos associados à circulação

extracorpórea, isquemia do miocárdio e riscos neurológicos associados vão ser todos evitados⁽²²⁾. Como consiste numa técnica um tanto inovadora são poucos os centros que contam com esta abordagem ⁽²⁶⁾.

Aneurismas das artérias coronárias e outros componentes da raiz e da aorta descendente são complicações pouco frequentes destas cirurgias. A cirurgia profilática nestes casos é feita quando o diâmetro da aorta excede 5-10 mm/ano, quando é sintomática ou quando diâmetro > 55 mm. A principal complicação associada à cirurgia de correção da dissecção aórtica descendente é o risco de paraplegia⁽²⁴⁾.

Na dissecção aórtica tipo B o tratamento para os doentes com SM é semelhante aos da população geral ou seja, tratamento médico inicial quando não há complicações evidentes e tratamento cirúrgico convencional ou endovascular nos casos de má perfusão da região distal do corpo, rutura eminente da aorta, dor refratária ou hipertensão grave não controlada ⁽²⁸⁾.

A cirurgia convencional está associada a altas taxas de mortalidade (30%), a maiores complicações neurológicas e a um maior tempo de internamento quando comparada com as técnicas endovasculares. Estas constituem, por sua vez, a opção mais frequente. A intervenção endovascular para tratamento da dissecção da aorta tipo B, com o implante de endoprótese vai ocluir os orifícios de entrada da dissecção, reorganizar as camadas da aorta e prevenir a entrada de sangue entre estas, resultando numa descompressão, trombose e fibrose do falso lúmen, contribuindo assim para o remodelamento da aorta e diminuição dos eventos clínicos posteriores⁽²⁹⁾.

Os riscos do tratamento endovascular com endopróteses são o acidente vascular cerebral (AVC), a paraplegia e a dissecção de tipo retrógrada. É considerado como período crítico neste tipo de procedimento os primeiros 30 dias após cirurgia, com taxas de mortalidade que rondam os 5-16%. Quando comparada com a técnica aberta observamos uma mortalidade menor ⁽³⁰⁾. É importante realçar que esta técnica apresenta uma sobrevida muito elevada ao fim do primeiro ano, variando entre 89-95%⁽³⁰⁾.

Ainda, as endopróteses aumentam o risco de reintervenções nestes doentes ⁽¹⁷⁾. Altas taxas de *endoleaks*, dissecções de tipo A retrógrada são outras complicações que têm sido descritas com esta técnica. ⁽³¹⁾

5.6. Profilaxia para Endocardite:

Na ausência de história de endocardite anterior mesmo com regurgitação valvular, a profilaxia para endocardite não está recomendada. Tendo isto em conta, a *National Marfan Foundation* acredita que estas diretrizes não avaliaram adequadamente o risco que implica para um indivíduo com um distúrbio do tecido conjuntivo como a SM vir a padecer desta patologia. Assim, a *National Marfan Foundation* recomenda fazer profilaxia para endocardite a todos os doentes com esta síndrome e que apresentem regurgitação valvular⁽²⁴⁾.

5.7. Contraindicações nos doentes com Síndrome de Marfan

O exercício físico isométrico está associado a aumento da pressão arterial sistémica e ao stress na parede aórtica. Existem relatos da associação do levantamento de peso e dissecções aórticas em doentes predispostos. As diretrizes atuais desaconselham o exercício físico intenso e desportos de contato, bem como qualquer atividade que possa envolver manobras de valsava em doentes com SM⁽¹⁶⁾.

5.8. Gravidez na Síndrome de Marfan

Como já foi descrito, a SM é uma doença autossómica dominante. Filhos de um progenitor com SM apresentam um 50% de vir a ter um filho com esta patologia. A possibilidade de vir a desenvolver a doença deve ser explicado aos futuros pais⁽⁴⁾. Por esse motivo, todos os indivíduos com SM que estejam a planear ter um filho devem de receber aconselhamento genético. Uma opção bastante atraente para esta população é a reprodução medicamente assistida. Em todo caso, o diagnóstico pré-natal desta doença pode ser realizado durante a gravidez através da biopsia coriônica às 10-12 semanas de gestação ou através da amniocentese às 16 semanas⁽²⁴⁾.

O risco de dissecção aórtica tipo A é o principal fator de risco ameaçador para a vida da mulher e do filho numa grávida com SM⁽⁸⁾. Sabe-se que um diâmetro aórtico >40mm representa um risco de 10% de dissecção aórtica. Quando este diâmetro é inferior aos 40mm, o risco de dissecção passa para 1%.⁽³²⁾

Por isto, está recomendada cirurgia profilática em mulheres que desejam engravidar quando o diâmetro da raiz da aorta > 40mm (Recomendação classe IIA; nível de evidência C)⁽³²⁾.

Os preditores de risco mais importantes são o diâmetro da raiz da aorta no início da gravidez e a sua rápida progressão de dilatação durante a gravidez⁽³³⁾. Uma mulher com SM, mas sem envolvimento valvular significativo e com diâmetro da aorta normais apresentam baixo risco de

vir a ter uma disseção. Não obstante, é importante realçar que uma disseção aórtica nestas doentes pode ocorrer mesmo em ausência de qualquer tipo de dilatação aórtica⁽²⁴⁾.

Em mulheres que realizaram cirurgia profilática é importante explica-lhes que existem certos riscos de dilatação noutro segmento da aorta e os riscos da terapêutica com beta-bloqueadores e anticoagulantes⁽³³⁾.

O terceiro trimestre da gravidez é o mais propenso à ocorrência de uma disseção aórtica devido ao estado hiperdinâmico e aos efeitos hormonais na aorta⁽³³⁾, mas pode acontecer em qualquer trimestre da gravidez ou mesmo no pós-parto. A gravidez em si representa um fator de risco para disseção aórtica, mesmo em mulheres que não apresentam nenhum distúrbio do tecido conjuntivo. Foi demonstrado que em quase 50% das mulheres com disseção aórtica durante a gravidez, foi identificado a SM⁽³³⁾.

Atualmente não existe um consenso de qual será a melhor alternativa para o trabalho de parto. Pode-se optar por cesariana para evitar o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica que ocorre com cada contração uterina e que pode provocar uma rutura da aorta. Normalmente aconselha-se esta via para mulheres com diâmetro da aorta > 40mm. É consensual que o parto eutócico é o ideal porque evita riscos de infeções, hemorragia e complicações tromboembólicas no pós-parto. Na gravidez de baixo risco e diâmetro da raiz da aorta \leq 40mm deve ser esta a escolha, com recurso à epidural para diminuir a dor e encurtar a fase de expulsão. Fórceps e ventosa devem ser utilizados sempre que necessário. A escolha deve ser sempre pensada de forma individual⁽²⁴⁾.

Não existe nenhuma terapêutica padrão nestes doentes⁽³³⁾, mas o que está normalmente recomendado é a realização de uma cesariana de emergência e cirurgia cardíaca quando surge uma disseção aórtica tipo A após as 28 semanas⁽³²⁾. Quando esta acontece antes das 28 semanas, deve ser feita uma cirurgia sem parto. No caso de ocorrer disseção aórtica tipo B não-complicada, podemos optar por uma terapêutica conservadora e tentar manter uma tensão arterial estável controlada com anti hipertensores⁽²⁴⁾.

Alguns autores recomendam a maturação pulmonar com corticoides após as 26 semanas de gestação para mulheres com elevado risco cardiovascular.

A terapêutica médica nas grávidas com SM também constitui um desafio. Doentes a fazer betabloqueadores devem continuar a fazer esta terapia, mas devem de ser vigiadas ao longo da gravidez já que estes medicamentos foram relacionados com restrição de crescimento

intrauterino (diminuição do fluxo sanguíneo à placenta), partos pré-termos (aumento do tônus uterino) e bradicardia fetal (categoria C) ⁽⁴⁾.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou os bloqueadores dos recetores da angiotensina II devem ser suspensos pelo elevado risco de malformações congénitas, oligohidrâmnios e insuficiência renal. Pacientes com válvulas mecânicas e a fazer anticoagulação deveram continuar a fazer⁽⁸⁾.

Sabe-se que os anticoagulantes atravessam a placenta e podem causar hemorragia grave no feto. Por isso, os anticoagulantes orais devem ser evitados especialmente no primeiro trimestre. Os anticoagulantes não fracionados ou de baixo peso molecular devem ser preferidos já que estes não atravessam a placenta⁽³³⁾.

Algumas das complicações relacionadas ao SM durante a gravidez são o parto pré-termo e a rutura prematura de membranas. Já no pós-parto há relatos de maior risco de vir a ter incontinência urinária e prolapso de órgãos pélvicos ⁽⁴⁾.

6. Prognóstico:

O prognóstico destes doentes tem vindo a modificar-se ao longo dos anos, em grande parte devido aos grandes avanços na terapêutica médica e cirúrgica. Em 1972, a esperança média de vida era de aproximadamente 45 anos. Atualmente a esperança média de vida destes doentes é semelhante à população geral (70 anos).⁽²⁾ É sabido que a dilatação/dissecção da raiz da aorta são os principais fatores de risco que afetam o prognóstico nestes doentes⁽³⁴⁾.

7. CONCLUSÃO:

A SM apresenta como principal fator de risco para mortalidade a dissecção da raiz da aorta. Esta doença pode levar a morte prematura em indivíduos não tratados. Por isso, uma das linhas de investigação será a da terapêutica farmacológica. O losartan é um fármaco que tem sido estudado recentemente com evidencia de benefícios na diminuição da progressão da dilatação da raiz da aorta em vários estudos. Não obstante muitos trabalhos publicados sobre o losartan na terapêutica da SM, estes consistem de amostras de doentes muito reduzidas pelo que estudos randomizados e com amostras significativas são necessários.

Relativamente à terapêutica cirúrgica muitos avanços têm surgidos, mas a cirurgia aberta continua a ser o *gold-standard* nesta população, principalmente na Dissecção tipo A. A cirurgia aberta denominada técnica de *Bentall e de Bono* tem como maior limitação a necessidade dos doentes de fazerem anticoagulantes de por vida. Contudo com os novos anticoagulantes orais a melhoria da qualidade de vida dos doentes é já uma realidade. As técnicas preservadoras da válvula aórtica assim como o PEARS vieram a revolucionar esta área. Na dissecção tipo B a cirurgia endovascular assume cada vez mais o papel principal.

Uma das principais limitações na realização desta revisão bibliográfica prende-se com o facto da maioria das publicações sobre o tratamento cirúrgico na SM serem *case-report*. Estes não são base de evidência científica pelo que qualquer ilação que se possa retirar deve ser acautelada por este facto.

ANEXOS:

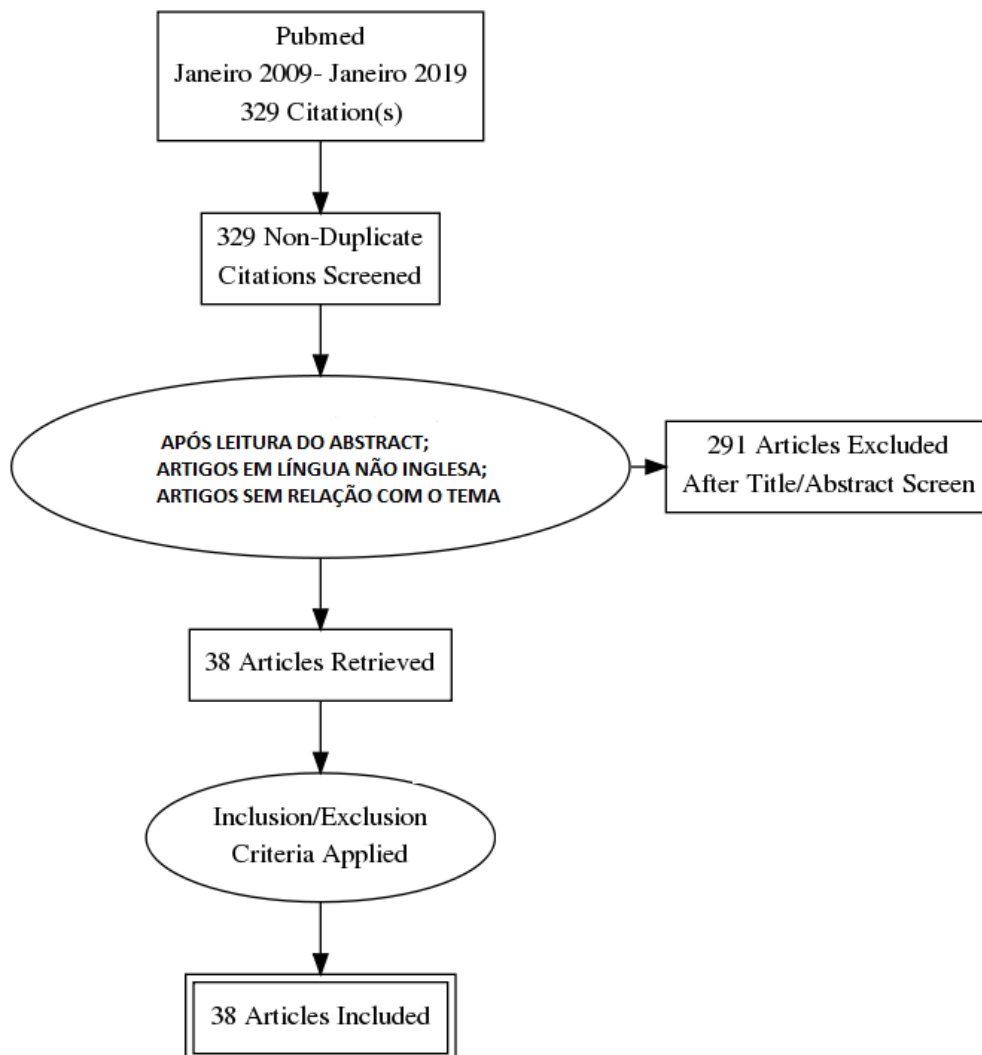


Figura 1: Fluxograma dos artigos incluídos na revisão bibliográfica (PRISMA Flow Diagram Generator)

Tabela I: Pontuação dos recursos sistêmicos consoante a atual revisão da nosologia de Ghent de 2010, adaptada de: Temples HS, Rogers CR, Willoughby D, Holaday B. Marfan Syndrome (MFS): Visual Diagnosis and Early Identification. Journal of Pediatric Health Care. 2017;31(5):609-17. TAC- Tomografia computadorizada; LS- segmento inferior- medido desde o topo da sínfise púbica até o chão; RM- ressonância magnética; US-segmento superior - é calculado subtraindo o segmento inferior à altura. Pontuação >7 indica envolvimento sistêmico. Total máximo de pontos = 20.

| <i>Parâmetros</i> | <i>pontos</i> |
|---|---------------|
| Sinal pulso/polegar | 3 |
| Pulso ou sinal de polegar | 1 |
| <i>Pectus carinatum</i> | 2 |
| Assimetria torácica ou <i>pectus excavatum</i> | 1 |
| Deformidades do retro-pé (abdução do ante-pé e abaixamento do meio-pé) | 2 |
| Pé plano | 1 |
| Pneumotórax | 2 |
| Ectasia dural (TAC ou RM) | 2 |
| Protusão acetabular | 2 |
| Relação US / LS reduzida (sem escoliose grave) e aumento do braço / altura ^a | 1 |
| Escoliose ou cifose | 1 |
| Extensão reduzida do cotovelo (<170º) | 1 |
| Estrias cutâneas (sem ganho de peso ou gravidez) | 1 |
| Miopia >3 dioptrias (moderada) | 1 |
| Prolapso da válvula mitral | 1 |
| Caraterísticas faciais (3/5 presentes) | 1 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Enftalmia • Retrognatia • Hipoplasia malar • Dolicocefalia • Fissuras palpebrais oblíquas | |

| Estudo | Amostra (n) | Objetivos | Métodologia | Resultados |
|---|---|--|---|--|
| Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al.2014 ⁽³⁵⁾ | 608 Idade média: 11,5 anos | Determinar o potencial de diminuição do crescimento da raiz aórtica | 303 em terapia com atenolol vs 305 em terapia com losartan <i>Follow-up</i> de 3 anos | Não existiu diferenças estatística significativa entre os dois grupos. |
| Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al.2015 ⁽²⁵⁾ | 303 Idade média: 10 anos | Benefício do losartan | 153 com losartan vs 150 grupo placebo <i>Follow-up</i> de 3,5 anos. | Não existiu limitação da dilatação da aorta com o losartan. Os autores concluem que o gold-standard no tratamento farmacológico da SM continuam a ser os beta-bloqueantes. |
| Bhatt AB, Buck JS, Zuflacht JP, Milian J, Kadivar S, Gauvreau K, et al.2013 ⁽²⁵⁾ | 233 | O efeito do losartan na redução da taxa de dilatação da raiz aórtica | Estudo prospectivo, randomizado, aberto e multicêntrico <i>Follow-up</i> de 3,1+0,4 anos | Doentes a receber losartan apresentaram uma diminuição significativa da taxa de dilatação aórtica quando comparados com os controlos sem cirurgia (0,77mm+1,36mm vs 1,35mm+1,55mm, p=0,014). Nos doentes com cirurgia prévia a taxa de dilatação do arco aórtico foi significativamente inferior no grupo de losartan em relação ao grupo controlo (0,50mm+1,26mm vs 1,01mm+1,31mm, p=0,033). |
| Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al.2015 ⁽²⁰⁾ | 34 População | Avaliação do efeito do losartan e do atenolol na rigidez (<i>compliance</i>) vascular na SM | Estudo duplo-cego, randomizado durante 17 com losartan vs 17 com atenolol <i>Follow-up</i> de 6 meses | Benefício na terapêutica dupla. Este estudo vem a contrariar as indicações atuais no que respeita à monoterapia com beta-bloqueadores como terapêutica preconizada nestes doentes |
| Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, et al.2015 ⁽³⁶⁾ | 140 Idade:50-60 anos | Demonstrar a eficácia do losartan versus atenolol na progressão da dilatação da aorta em doentes com SM. | Estudo randomizado, paralelo, duplo-cego. 70 doentes no grupo de losartan vs 70 no grupo do atenolol. <i>Follow-up</i> de 3 anos | Não se verificaram diferenças significativas nos efeitos do losartan quando comparada com a terapia com atenolol no que diz respeito aos diâmetros da aorta e aorta ascendente em doentes com SM. |
| Chiu H-H, Wu M-H, Wang J-K, Lu C-W, Chiu S-N, Chen C-A, et al.2012 ⁽³⁷⁾ | 28 Idade média: 13,1 ±6,3 anos score z >2 | Avaliar a tolerabilidade e eficácia do losartan conjuntamente com os beta-bloqueadores na prevenção da dilatação progressiva da raiz aórtica em doentes com SM | Estudo piloto, randomizado, prospectivo, aberto e controlado <i>Follow-up</i> de 35.1 meses | Foi demonstrado a melhor tolerabilidade e eficácia da terapia dupla Maior eficácia na desaceleração, ou mesmo na reversão da dilatação da raiz da aorta quando comparada com a monoterapia. |
| Sandor GG, Alghamdi MH, Raffin LA, Potts MT, Williams LD, Potts JE, et al.2015 ⁽³⁸⁾ | 17 | Efeitos benéficos do losartan ou atenolol na função vascular dos doentes com SM ou LDS | 9 no grupo de atenolol vs 8 doentes <i>Follow-up</i> de 12 meses | Losartan demonstrou uma tendência positiva para um efeito benéfico sobre as propriedades vasculares da aorta em doentes com SM e LDS. |

Tabela II: Estudos comparativos dos efeitos benéficos do losartan e do atenolol nos doentes com Síndrome de Marfan

BIBLIOGRAFIA

1. Salem MM, Ascanio LC, Kicielinski KP, Cambria RP, Ogilvy CS, Alturki AY. Endovascular Trapping of Large Cervical Carotid Pseudoaneurysm in Marfan Syndrome Presenting with Progressive Respiratory Distress. *World neurosurgery*. 2019;123:323-7.
2. Temples HS, Rogers CR, Willoughby D, Holaday B. Marfan Syndrome (MFS): Visual Diagnosis and Early Identification. *Journal of Pediatric Health Care*. 2017;31(5):609-17.
3. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7(5):256.
4. Houston L, Tuuli M, Macones G. Marfan syndrome and aortic dissection in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(4):956-60.
5. Radonic T, de Witte P, Baars MJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial. *Trials*. 2010;11(1):3.
6. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7(5):256-65.
7. Rienhoff Jr HY, Yeo CY, Morissette R, Khrebtukova I, Melnick J, Luo S, et al. A mutation in TGF β 3 associated with a syndrome of low muscle mass, growth retardation, distal arthrogryposis and clinical features overlapping with marfan and loeys–dietz syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(8):2040-6.
8. Beirer M, Banke IJ, Münzel D, Wendorff H, Khaladj N, Kirchhoff C, et al. Emergency cesarean section due to acute aortic dissection type A (DeBakey I) without Marfan syndrome: a case report and review of the literature. *The Journal of emergency medicine*. 2014;46(1):e13-e7.
9. Saiki Y, Kawamoto S, Akasaka J, Motoyoshi N, Sai S, Tabayashi K. Pulmonary venous obstruction in a patient with Marfan syndrome: Rare presentation of an expanding dissecting descending thoracic aortic aneurysm with annuloaortic ectasia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;137(5):1282-4.
10. Sarr SA, Djibrilla S, Aw F, Bodian M, Babaka K, Ngaidé AA, et al. Marfan syndrome and cardiovascular complications: results of a family investigation. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):193.
11. Scholte AJ, Hilhorst-Hofstee Y, Versteegh MI, Kroft LJ. Rapid aortic aneurysm formation in Marfan patient with dissection of the entire aorta. *European Heart Journal–Cardiovascular Imaging*. 2012;14(5):507-.
12. Rajagopal K, Rogers JG, Lodge AJ, Gaca JG, McCann RL, Milano CA, et al. Two-stage total cardioaortic replacement for end-stage heart and aortic disease in Marfan syndrome: case report and review of the literature. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009;28(9):958-63.
13. Magnoni M, Figini F, Piraino D, Cianflone D. Coexistence of multiple and widespread cardiovascular complications in a patient with Marfan syndrome. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013;41(3):195-8.
14. Detaint D, Aegerter P, Tubach F, Hoffman I, Plauchu H, Dulac Y, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial (Marfan Sartan) of angiotensin II receptor blocker therapy versus placebo in individuals with Marfan syndrome. *Archives of cardiovascular diseases*. 2010;103(5):317-25.
15. Kuechler A, Altmüller J, Nürnberg P, Kotthoff S, Kubisch C, Borck G. Exome sequencing identifies a novel heterozygous TGF β 3 mutation in a disorder overlapping with Marfan and Loeys-Dietz syndrome. *Molecular and cellular probes*. 2015;29(5):330-4.
16. Radke RM, Baumgartner H. Diagnosis and treatment of Marfan syndrome: an update. *Heart*. 2014;100(17):1382-91.

17. Zhang H-w, Fan K-j, Liang H-m, Hu J. Chimney and sandwich stent grafts for hybrid repair of type A dissection late after a Bentall for Marfan syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016;152(4):1191-3.
18. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European heart journal*. 2015;36(32):2160-6.
19. Mullen MJ, Flather MD, Jin XY, Newman WG, Erdem G, Gaze D, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. *Trials*. 2013;14(1):408.
20. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *European heart journal*. 2013;34(45):3491-500.
21. Sousa PJ, Gonçalves PA, Boshoff S, Marques H, Carvalho S, Ferreira JM, et al. Marfan syndrome with ascending aortic aneurysm: Value of cardiac computed tomography. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013;32(1):59-62.
22. Pepper J, John Chan K, Gavino J, Goleworthy T, Mohiaddin R, Treasure T. External aortic root support for Marfan syndrome: early clinical results in the first 20 recipients with a bespoke implant. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2010;103(9):370-5.
23. Amako M, Spear R, Clough RE, Hertault A, Azzaoui R, Martin-Gonzalez T, et al. Total endovascular aortic repair in a patient with Marfan syndrome. *Annals of vascular surgery*. 2017;39:289. e9-. e12.
24. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews Cardiology*. 2010;7(5):266.
25. Bhatt AB, Buck JS, Zuflacht JP, Milian J, Kadivar S, Gauvreau K, et al. Distinct effects of losartan and atenolol on vascular stiffness in Marfan syndrome. *Vasc Med*. 2015;20(4):317-25.
26. Benedetto U, Jin XY, Hill E, Treasure T, Petrou M. An Option for Concomitant Management of Moderate Marfan Root Aneurysm at the Time of Mitral Valve Repair: A Role for Personalized External Aortic Root Support. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;102(6):e499-e501.
27. Pepper J, Goddard M, Mohiaddin R, Treasure T. Histology of a Marfan aorta 4.5 years after personalized external aortic root support. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;48(3):502-5.
28. Zhang T-H, Chi D-C, Jiang W-L, Qiang S. Marfan syndrome combined with huge abdominal aortic aneurysm size of 20× 11 cm: A case report of surgical approach. *Medicine*. 2018;97(37).
29. Ketelsen D, Kalender G, Heuschmid M, Syha R, Mangold S, Claussen CD, et al. Endovascular aneurysm repair using a reverse chimney technique in a patient with Marfan syndrome and contained ruptured chronic type B dissection. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011;34(5):1080-4.
30. Numata S, Tsutsumi Y, Ohashi H. Complications and surgical conversion after total aortic repair using endovascular repair in patients with Marfan syndrome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015;47(4):e155-e7.
31. Takahashi Y, Tsutsumi Y, Shirakawa Y, Ohashi H. Total aortic repair in Marfan syndrome using stent grafting with hybrid techniques. *Journal of vascular surgery*. 2010;52(5):1365-6.
32. Sterner D, Probst C, Mellert F, Schiller W. Surgical treatment and thoracic endovascular aortic repair in type A aortic dissection in a pregnant patient with Marfan syndrome. *Annals of vascular surgery*. 2014;28(5):1317. e7-. e10.
33. Chang C-Y, Yang J-M, Lam C-W, Chen P-H. Successful management of aortic dissection in a patient with Marfan syndrome during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(2):e3-e6.

34. Akazawa Y, Motoki N, Tada A, Yamazaki S, Hachiya A, Matsuzaki S, et al. Decreased aortic elasticity in children with Marfan syndrome or Loeys-Dietz syndrome. *Circulation Journal*. 2016;CJ-16-0739.
35. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(22):2061-71.
36. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European heart journal*. 2015;37(12):978-85.
37. Chiu H-H, Wu M-H, Wang J-K, Lu C-W, Chiu S-N, Chen C-A, et al., editors. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label pilot study. *Mayo clinic proceedings*; 2013: Elsevier.
38. Sandor GG, Alghamdi MH, Raffin LA, Potts MT, Williams LD, Potts JE, et al. A randomized, double blind pilot study to assess the effects of losartan vs. atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys–Dietz syndromes. *International journal of cardiology*. 2015;179:470-5.